

Insuffisance ovarienne prématurée : quelles explorations en 2013 ?

L. BRICAIRE, S. CHRISTIN-MAITRE *
(Paris)

Résumé

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) est suspectée cliniquement devant une aménorrhée et affirmée biologiquement, chez une femme âgée de moins de 40 ans, par un taux de FSH > 40 mUI/l (voire 20 mUI/l) à deux reprises. Sa prévalence est estimée à 1 à 2 % chez les femmes de moins de 40 ans. Dans un premier temps seront éliminées des causes secondaires : chimiothérapie, radiothérapie pelvienne, chirurgie ovarienne, exposition in utero au distilbène. Un caryotype sera demandé, après un consentement, pour rechercher un syndrome de Turner ou une anomalie de l'X. Une recherche de pré-mutation du gène FMR1 (syndrome de l'X-fragile) est souhaitable, même en l'absence de retard mental dans la famille. D'autres analyses génétiques pourront être recherchées en fonction des symptômes associés (ex. : mutation de FOXL2, SF1). Une origine auto-immune sera évoquée dans un contexte d'auto-immunité associé mais il n'existe pas de dosage d'anticorps fiables pour affirmer le diagnostic d'IOP auto-immune. Une meilleure connaissance des étiologies devrait survenir dans un avenir proche, au vu des nouvelles techniques de génétique. Même si l'étiologie de l'IOP n'est pas identifiée, un traitement

Endocrinologie de la reproduction, Centre de maladies endocriniennes rares de la croissance (CMERC), hôpital Saint-Antoine, 184 rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris

* Correspondance : sophie.christin-maitre@sat.aphp.fr

hormonal substitutif est nécessaire chez ces femmes jeunes, au moins jusqu'à l'âge physiologique de ménopause.

Mots clés : insuffisance ovarienne prématurée, syndrome de Turner, X-fragile

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet traité.

INTRODUCTION

La présence de cycles ovulatoires est indispensable à l'activité reproductive et à la santé féminine. Une fonction ovarienne normale permet la synthèse d'hormones stéroïdes nécessaires au développement pubertaire normal et au maintien d'une densité minérale osseuse suffisante et à la santé cardiovasculaire [1]. Le déclin de la fonction ovarienne est un phénomène physiologique chez la femme lorsqu'il survient à un âge moyen de 51 ans [2]. Le nombre de follicules ovariens est maximum chez le fœtus féminin à l'âge de 5 mois lors de sa vie intra-utérine (6-7 millions) et décroît progressivement pour atteindre environ 700 000 à la naissance et environ 400 000 à la puberté [3]. L'insuffisance ovarienne prématurée (référence OMIM 311360) se définit par la triade : aménorrhée primaire ou le plus souvent secondaire depuis au moins 4 mois, déficience en hormones stéroïdes sexuelles, élévation des gonadotrophines avec 2 valeurs de FSH à au moins un mois d'intervalle supérieures à 40 UI/l chez une femme de moins de 40 ans [1].

La présentation clinique initiale est variable d'une patiente à l'autre [4]. Une aménorrhée primaire avec un impubérisme, présentation la plus sévère, révèle le diagnostic dans seulement 10 % des cas [5]. Dans la majorité des cas, le développement pubertaire est normal et le diagnostic est évoqué devant une absence de règles après un arrêt de contraception hormonale ou dans les suites d'une grossesse. Les bouffées de chaleur sont fréquentes. Dans certains cas, alors que le diagnostic d'IOP est posé, une ovulation, voire une grossesse peuvent survenir [6]. Il peut exister des fluctuations du fonctionnement ovarien au cours du temps. Devant cette hétérogénéité clinique le terme insuffisance ovarienne primaire (IOP) doit être préféré aux anciennes dénominations de ménopause précoce ou d'insuffisance ovarienne prématurée [7].

L'IOP affecte environ 1 % des femmes caucasiennes. Elle touche approximativement 1 femme sur 10 000 avant l'âge de 20 ans, 1 femme sur 1 000 avant l'âge de 30 ans et 1 femme sur 100 avant l'âge de 40 ans [8].

ÉTIOLOGIES

Dans 85 à 90 % des cas, la cause de l'IOP reste inconnue à ce jour. L'IOP résulte de deux mécanismes principaux : dysfonction folliculaire et/ou déplétion folliculaire [4]. Ces mécanismes résultent soit de causes environnementales, soit de causes génétiques.

Causes environnementales

Les étiologies dites environnementales peuvent être dues à des toxiques ou à la chirurgie. Les principaux toxiques vis-à-vis de l'ovaire, identifiés à ce jour, sont essentiellement les traitements de chimiothérapies et/ou de radiothérapie. Certains traitements de *chimiothérapie* sont susceptibles de causer des lésions d'ADN qui peuvent induire la mort cellulaire programmée ou apoptose des follicules en croissance et des follicules primordiaux. Le risque diffère selon les molécules (Tableau 1) et selon l'âge d'administration des traitements. Les alkylants sont les agents les plus toxiques avec un risque supérieur à 80 % d'aménorrhée [9].

HAUT RISQUE	Cyclophosphamide
	Ifosfamide
	Chlorméthine
	Busulfan
	Melphalan
	Procarbazine
	Chlorambucil
RISQUE MODÉRÉ	Cisplatine
	Carboplatine
	Doxorubicine
FAIBLE RISQUE	Vincristine
	Méthotrexate
	Dactinomycine
	Bleomycine
	Mercaptopurine
	Vinblastine

Tableau 1 - Niveau de risque de dysfonction gonadique en fonction du type de chimiothérapie (adapté de [1])

La toxicité de la **radiothérapie** est liée à l'action des radiations ionisantes sur les cellules des gonades. Une dose supérieure à 6 Gray sur le pelvis d'une femme adulte est responsable dans plus de 80 % des cas d'une IOP définitive. Si l'âge au moment du traitement est supérieur à 25 ans, l'impact ovarien est plus sévère. Chez l'enfant, la dose reçue pour une tumeur abdominale est comprise entre 15 et 60 Gy. Elle est responsable d'une IOP dans 90 % des cas. Une étude récente vient de montrer, au sein d'une cohorte de 1 109 femmes adultes ayant survécu à un cancer de l'enfance, que seulement 2,1 % des femmes avaient une IOP [10]. La majorité des patientes a eu un âge de ménopause à 44 ans. Cette étude suggère que la majorité des traitements de chimiothérapie et/ou de radiothérapie administrés dans l'enfance sont surtout responsables d'une diminution de la réserve ovarienne plus que d'une insuffisance ovarienne [10].

L'IOP peut être iatrogène secondaire à une chirurgie ovarienne. Même en dehors de l'ovariectomie bilatérale, la **chirurgie pelvienne** peut être responsable d'une inflammation et d'une altération de la vascularisation pelvienne susceptible d'induire une insuffisance

ovarienne prématurée. Le risque est difficile à quantifier et semble minime mais il est plus important en cas d'endométriome, surtout en présence d'endométriomes ovariens qui ont été opérés de manière bilatérale. Une étude prospective italienne récente a montré un taux d'IOP de 16,3 % parmi une cohorte de 302 femmes qui avaient eu une laparoscopie pour endométriome [11].

Le **tabac** est associé à une diminution de l'âge de la ménopause d'environ 1 à 2 ans [12] mais n'induit pas une IOP. Cependant, des modèles animaux, en particulier chez la souris, ont montré que lorsque la mère est exposée aux toxines du tabac pendant sa grossesse, les souriceaux à la naissance ont un nombre de follicules ovariens diminué par rapport aux souriceaux non exposés pendant leur vie intra-utérine [13]. Dans l'espèce humaine, une démonstration d'un effet délétère d'une exposition toxique pendant la vie intra-utérine d'une substance est très difficile à démontrer. Cependant, la preuve de l'impact d'un toxique *in utero* a été faite pour le DES. En effet, les petites filles qui ont été exposées *in utero* au **distilbène** ou DES ont un risque plus élevé d'insuffisance ovarienne que les petites filles non exposées [14]. Une étude a suggéré que le 2 bromopropane, substance utilisée pour nettoyer des câbles électriques dans une usine de Corée, pouvait induire une IOP chez la femme [15]. Plus récemment, une étude cas-contrôle a comparé le risque d'IOP parmi 443 coiffeuses qui avaient manipulé des produits de teinture, par rapport à 508 femmes contrôles [16]. Le risque d'IOP chez les coiffeuses était multiplié par 3,24 (IC 95% 1,06-9,91). À ce jour, si la toxicité de nombreux produits a été prouvée dans différents modèles animaux, les preuves formelles dans l'espèce humaine de l'impact ovarien restent faibles [15].

Causes génétiques

De nombreuses causes génétiques ont été identifiées ces dernières années dans les IOPs. À ce jour, plus de 40 gènes différents sont reconnus comme impliqués dans la survenue d'une IOP [1]. Cependant, la majorité de ces anomalies génétiques a été décrite dans de rares cas.

Les femmes porteuses d'anomalies de structure ou de nombre du chromosome X ou encore de translocations entre le chromosome X et un autosome représentent le plus grand sous-groupe. Selon les séries, les anomalies caryotypiques représentent 10 à 15 % des IOP [17, 18]. L'étiologie d'anomalie du chromosome X la plus fréquente reste le syndrome de Turner qui touche 1 sur 2 500 à 3 000 nouveau-nés

féminins [19]. Environ 50 % des patientes atteintes de syndrome de Turner présentent une monosomie X, (45,X) et 5 à 10 % des cas une duplication de bras long du chromosome X, (46, X,i(Xq)) également appelée isochromosome. La plupart des autres cas présentent un chromosome X en anneau ou une mosaïque associant un contingent 46XX et 45X dans un certain pourcentage de cellules [20]. Un degré de mosaïcisme 45X inférieur à 5 % ne doit pas être considéré comme pathologique. En effet, il est physiologique chez une femme d'avoir un certain pourcentage de mosaïcisme. Ce taux augmente avec l'âge [21].

Certaines patientes avec une IOP ont sur le caryotype des délétions partielles du bras long du chromosome X ou des translocations entre le chromosome X et les autosomes. Dans ces cas, les patientes ne doivent pas être considérées comme ayant un syndrome de Turner. Suite à la description des différents cas d'IOP associés à des délétions, deux régions situées sur le bras long du chromosome X, appelées POF1 (*Premature Ovarian Failure*) et POF2, ont été identifiées comme nécessaires pour le fonctionnement ovarien. Les translocations qui sont des échanges entre le chromosome X et un autosome sont moins fréquentes que les délétions du chromosome X. Quatre-vingt pour cent des points de cassure sur le chromosome X dans les translocations équilibrées X-autosome associées à l'IOP sont situés sur le bras long de l'X, en Xq21 [20].

La deuxième cause génétique la plus fréquente d'IOP est la pré-mutation du gène *FMR1* (*fragile X mental retardation 1*), impliquée dans le syndrome de l'X-fragile. Le syndrome de l'X-fragile est une maladie héréditaire dominante liée à l'X avec une pénétrance incomplète [22]. Elle touche 1 pour 4 000 garçons et 1 pour 8 000 filles et se manifeste par l'apparition d'un retard mental vers l'âge de 36 mois, un retard de langage et souvent des troubles du comportement de type hyperactivité et anxiété. Normalement, en amont du gène *FMR1* localisé en Xq27.3, il existe une séquence sous forme de triplets CGG. Un sujet normal possède moins de 45 répétitions du triplet CGG. Le syndrome est lié à l'amplification du site de répétition avec la présence de plus de 200 triplets. La pré-mutation, quant à elle, se définit par la présence d'un nombre de triplets intermédiaire, situé entre 55 et 200. Environ 24 % des femmes pré-mutées présentent une IOP [22]. La prévalence de la pré-mutation est de 3 % dans les cas d'IOP sporadiques *versus* 13 % dans les cas familiaux [23]. Le risque d'IOP est surtout élevé lorsque le nombre de triplets est situé entre 80 et 100 [24, 25]. La pré-mutation peut s'accompagner d'une pathologie neurologique à l'âge adulte, décrite depuis quelques années, le FXTAS (Fragile-X associated

Tremor/Ataxia syndrome). La mise en évidence d'une prémutation de *FMR1* nécessite un conseil génétique.

Des microdélétions de *FMR2* ont de façon sporadique été associées à l'IOP (Murray *et al.*, J Med Genet 1999) ainsi que des délétions ou mutations d'autres gènes ou régions chromosomiques impliqués dans le fonctionnement ovarien et situés sur le chromosome X: *BMP15* (*Bone morphogenetic protein 15*), *XIST* (*X-inactivation-specific transcript*) *XPNPEP2* (*X-propyl aminopeptidase 2*), *BHLHB9* (*Basic helix-loop-helix protein*) [1].

Par ailleurs, des mutations sur des autosomes ont également été associées à l'IOP : les gènes des gonadotrophines et leur récepteur (*FSH β* et *FSHR*) dans des rares cas [26].

Il existe d'autres syndromes plus rares, qui peuvent être associés à une IOP (Tableau 2). Le syndrome de Blépharophimosis-ptosis-épicanthus inversus (BPES) associe classiquement une IOP et une

Syndrome	Gène	Référence OMIM	Troubles associés
X-fragile	<i>FMR1</i> <i>Fragile X mental retardation 1</i>	309550	Histoire familiale de retard mental dû à un syndrome de l'X-fragile ou un trouble d'ataxie associée
Poly-endocrinopathie auto-immune de type 1	<i>AIRE</i> <i>Autoimmune regulator</i>	240300	Insuffisance surrénalienne, hypoparathyroïdie, candidose chronique muco-cutanée
Poly-endocrinopathie auto-immune type 2	Non connu	269200	Insuffisance surrénalienne, diabète de type 1, pathologie thyroïdienne auto-immune
Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 17 α -hydroxylase	<i>CYP17A1</i> <i>Cytochrome P450, family 17, subfamily A, polypeptide 1</i>	202110	HTA, alcalose hypokaliémique
Hyperplasie congénitale lipidique des surrénales	<i>STAR</i> <i>Steroidogenic acute regulatory protein</i>	600617	Insuffisance surrénalienne congénitale, fonction testiculaire plus sévèrement altérée que fonction ovarienne
Déficit en aromatasase	<i>CYP19A1</i> <i>Cytochrome P450, family 19, subfamily A, polypeptide 1</i>	107910	Virilisation maternelle pendant la grossesse (absence d'aromatase placentaire)
Syndrome Blépharophimosis-ptosis-épicanthus-situs inversus	<i>FOXL2</i> <i>Forkhead box L2</i>	110100	Dysmorphie des paupières
Ophtalmoplégie progressive externe avec microdélétion de l'ADN mitochondrial	<i>POLG</i> <i>Polymerase gamma</i>	157640	Faiblesse musculaire des muscles oculaires externes à l'âge adulte, intolérance à l'exercice
Galactosémie	<i>GALT</i> <i>Galactose-1-phosphate uridylyltransferase</i>	230400	Hépatomégalie, cataracte, troubles intellectuels
Trouble congénital de glycosylation de type 1	<i>PMM2</i>	212065	Encéphalopathie néo-natale, hypotonie, retard de développement psycho-moteur, hypoplasie cérébelleuse, rétinite pigmentaire
Anémie de Fanconi	<i>FA</i> <i>Fanconi Anemia complementation groups</i>	227650	Anémie, leucopénie, thrombocytémie, malformations cardiaques, rénales et des membres, troubles de la pigmentation cutanée
Ataxie-télangiectasie	<i>ATM</i> <i>Ataxia-telangiectasia mutated</i>	208900	Ataxie cérébelleuse, télangiectasies, déficits immunitaires, prédisposition au cancer, vieillissement prématuré, instabilité génomique
Syndrome de Bloom	<i>BLM</i> <i>Bloom syndrome</i>	210900	Vieillesse prématurée, prédisposition au cancer, instabilité génomique
Syndrome de Werner	<i>WRN</i> <i>Syndrome de Werner</i>	277700	Vieillesse prématurée, prédisposition au cancer, instabilité génomique

Tableau 2 - Syndromes associés à une insuffisance ovarienne primitive avec caryotype 46,XX (adapté de [4])

atteinte des paupières, avec une chute de la paupière supérieure et une diminution des fentes palpébrales. Ce syndrome est de transmission autosomique dominante mais le taux de mutation *de novo* est estimé à plus de 50 %. Il existe classiquement deux types de BPES. Dans le BPES de type I, l'anomalie oculaire est isolée alors que dans le type II elle est associée à une insuffisance ovarienne. Le gène impliqué est le gène *FOXL2*, qui code pour une protéine jouant un rôle majeur dans la folliculogénèse. Plus de 150 mutations différentes du gène *FOXL2* ont été identifiées chez des patientes avec une IOP et des anomalies oculaires [27]. Le phénotype ovarien est très variable : il existe de rares cas de grossesses spontanées, beaucoup de patientes se présentent comme des mauvaises répondeuses lors de techniques de procréation médicalement assistée ou elles ont d'emblée une IOP. Il n'existe pas, dans ce syndrome, d'atteinte de la fertilité masculine car la protéine *FOXL2* n'est pas exprimée dans le testicule [28].

L'IOP peut être associée à une surdité et s'intégrer dans le syndrome de Perrault [29]. Ce syndrome se définit par une dysgénésie gonadique chez la femme et une surdité neurosensorielle chez la femme et l'homme. Peuvent être associées diverses manifestations neurologiques (nystagmus, ophtalmoplégie, retard mental). Il est extrêmement rare avec une trentaine de cas publiés. Le mode de transmission est autosomique récessif. Plusieurs gènes ont été impliqués à ce jour dans ce syndrome : *HARS2* (*mitochondrial histidine t-RNA synthetase*) [29], *HSD17 β 4* (*17B-hydroxysteroid deshydrogenase type 4*) [30] et *LARS2* (*mitochondrial leucyl-t-RNA synthetase*) [31].

L'IOP peut faire partie de la galactosémie dont le diagnostic est surtout établi par les pédiatres. Cette pathologie est caractérisée par des déficiences enzymatiques dans le métabolisme du galactose. La plus fréquente est celle en GALT (galactose-1-phosphate uridyl transférase) responsable d'une accumulation de galactose et de ses métabolites toxiques. Elle s'accompagne de troubles neurologiques et d'un hypogonadisme hypergonadotrope chez 70 à 80 % des filles atteintes. La prévalence est d'environ 1/35 000 en Europe [32].

En 2009, a été décrit pour la première fois une association au sein de quatre familles d'un cas d'ambiguïté sexuelle, diagnostiqué à la naissance et des cas d'IOP chez une sœur, une tante ou la mère du sujet atteint. Les patients avec un désordre du développement sexuel présentaient un caryotype XY mais un phénotype féminin lié à une absence de virilisation. Cette anomalie était due à un déficit d'une protéine appelée SF1 qui joue un rôle dans la synthèse des androgènes. Une mutation du gène SF1 a été mise en évidence chez les femmes ayant une IOP de ces familles. Depuis, plusieurs études ont montré que la

perte de fonction de SF1 est une étiologie rare dans les cas sporadiques d'IOP, puisqu'elle est présente dans moins de 2 % des cas d'IOP [33].

L'IOP peut faire partie d'un syndrome rare, comme le syndrome de Nimègue (NBS : Nijmegen breakage syndrome) qui est en rapport avec une mutation du gène *NBN/NBS1*. Il se transmet de manière autosomique récessive. Il est caractérisé par une microcéphalie, une dysmorphie faciale, un retard de croissance, un déficit immunitaire et une prédisposition aux cancers [34].

En pratique clinique, il est relativement fréquent que l'IOP soit associée à des pathologies auto-immunes. Si une étiologie génétique est probable dans cette pathologie, un gène a été identifié uniquement dans le syndrome APECED pour *Auto-immune Polyendocrinopathy Candidosis Ectodermal Dystrophy*. Ce syndrome, très rare, appelé aussi polyendocrinopathie de type 1 (APS-1) est lié à une mutation du gène *AIRE*, de transmission autosomique récessive. Il se manifeste cliniquement par une candidose, une hypoparathyroïdie et une maladie d'Addison. Dans les autres cas d'IOP avec un terrain auto-immun, personnel ou familial, il est très difficile de faire la preuve de l'origine auto-immune de la pathologie. L'IOP peut être associée au lupus, à la maladie de Crohn, la myasthénie, la polyarthrite rhumatoïde. Elle peut aussi être associée, plus fréquemment, à une pathologie endocrine auto-immune telle que la maladie de Basedow, le diabète de type 1 et encore plus souvent à une insuffisance surrénalienne. Enfin, l'IOP peut être une manifestation isolée auto-immune. La difficulté est qu'il n'existe pas à ce jour un dosage d'anticorps spécifique susceptible d'authentifier l'étiologie auto-immune de l'IOP, malgré de nombreuses tentatives de mise au point de dosages de ces anticorps. Les anticorps anti-thyroïdiens ou anti-TPO sont fréquents dans la population générale et n'ont pas de valeur prédictive positive importante de l'origine auto-immune de l'IOP. Les anticorps anti-surrénaliens seraient les plus utiles pour authentifier le caractère auto-immun [35]. En pratique clinique, seul le contexte d'auto-immunité suggère le diagnostic. Il est important de suivre régulièrement les patientes avec un terrain auto-immun car elles peuvent révéler, dans les années qui suivent le diagnostic d'IOP, un diabète de type 1 ou une insuffisance surrénalienne.

Dans de nombreux cas, l'IOP est isolée, elle ne s'intègre pas dans un syndrome et il n'existe pas de signes associés. La génétique ces dernières années a permis de progresser dans la connaissance de certaines causes d'IOP, en particulier grâce à des modèles animaux qui présentent des insuffisances ovariennes. Un exemple est celui du gène

NOBOX. Ce gène Newborn Ovary homeoBOX gene code pour un facteur intervenant chez la souris précocement dans la folliculogénèse et dans la régulation de la transcription de gènes ovocytaires. Des mutations perte de fonction de ce gène seraient impliquées dans environ 6 % des cas d'IOP isolées [36]. Ces explorations restent à ce jour dans le domaine de la recherche. Cependant, des puces ADN susceptibles de tester par une seule technique tous les gènes impliqués dans l'IOP devraient être disponibles dans un avenir proche. Leur mise au point est en cours. De plus, des techniques de séquençage du génome entier vont se diffuser et permettre d'identifier de nouvelles étiologies. À titre d'exemple, l'équipe de Welt à Boston vient d'identifier par cette technique le gène eIF4ENIF1 (eukaryotic translation initiation factor 4E nuclear import factor 1) comme gène candidat, en réalisant le séquençage chez 7 membres atteints d'IOP sur 3 générations [37].

Autres explorations

Le dosage d'AMH et la mesure du compte folliculaire peuvent être intéressants pour identifier de rares cas d'IOP avec persistance de follicules ovariens. Si les échographies pelviennes chez les femmes avec IOP montrent des follicules ovariens dans environ 50 % des cas [38], le taux d'AMH est le plus souvent effondré. La présence d'un taux élevé d'AMH peut faire envisager chez la patiente une technique de maturation ovocytaire *in vitro* (MIV). En effet, nous venons de rapporter le premier cas de grossesse obtenue suite à une MIV chez une patiente avec IOP [39]. L'étiologie de l'IOP n'a pas été encore identifiée chez cette patiente. Elle présente probablement une anomalie de la maturation ovocytaire, associée à un blocage de la maturation folliculaire.

Un autre examen utile, si l'IOP évolue depuis plus de 6 mois, est l'ostéodensitométrie qui permet d'avoir une évaluation de base et permettra d'évaluer la prise du traitement hormonal substitutif. De plus, il est important d'évaluer le retentissement psychologique et de proposer un accompagnement chez ces patientes. En effet, les patientes avec IOP présentent une augmentation des troubles anxieux, voire des syndromes dépressifs [40].

QUELLES EXPLORATIONS EN 2013 ?

Devant une patiente qui présente un tableau clinique et biologique d'IOP il est nécessaire d'effectuer un bilan étiologique avec :

• **À l'interrogatoire :**

- 1- Rechercher une cause évidente de l'installation de la déficience ovarienne : antécédent de chirurgie pelvienne, radiothérapie, chimiothérapie.
- 2- Voir s'il existe des éléments cliniques en faveur d'un syndrome de Turner, en particulier une petite taille.
- 3- Demander s'il existe une histoire familiale d'IOP, établir un arbre généalogique.
- 4- Demander s'il existe des antécédents personnels et/ou familiaux de maladies auto-immunes : thyroïdite de Hashimoto, maladie de Basedow, diabète de type 1.
- 5- Poser la question des antécédents de retard mental dans la famille orientant vers une prémutation de *FMR1*.
- 6- Évaluer s'il existe des éléments cliniques orientant vers un syndrome spécifique : une surdité pouvant s'intégrer dans le cadre du syndrome de Perrault, une atteinte des paupières en faveur d'un BPES.
- 7- Poser la question de cas d'ambiguïté sexuelle dans la famille pouvant orienter vers une mutation du gène *SF7*.

• **Au niveau paraclinique :**

- 1- Demander dans un premier temps :
 - un caryotype,
 - une recherche de prémutation X-fragile,
 - un bilan auto-immun avec une TSH, une glycémie à jeun, un dosage d'anticorps anti-TPO et anti-surréniens, un dosage de cortisol plasmatique à 8 h,
 - un dosage d'AMH.
- 2- Envisager des recherches de mutations spécifiques sur d'autres gènes candidats en fonction des arguments cliniques et anamnestiques, à discuter avec un centre de référence de l'IOP. Prévoir une DNAtèque avec le consentement de la patiente.

Il sera également conseillé en cas de diagnostic d'IOP même sans étiologie retrouvée d'effectuer un bilan de retentissement :

- évaluer le retentissement osseux en pratiquant une ostéodensitométrie,
- évaluer le retentissement psychologique.

CONCLUSION

L'insuffisance ovarienne prématurée est une pathologie rare. Elle est différente du syndrome de « diminution de la réserve ovarienne » où les patientes ont encore des cycles réguliers mais une infertilité liée à une diminution du nombre de follicules ovariens, avec une baisse de l'AMH. À ce jour, moins de 15 % des étiologies d'IOP sont élucidées, malgré la réalisation d'un caryotype, d'une recherche de prémutation de *FMR1* et d'un bilan auto-immun. Les cliniciens doivent être particulièrement vigilants pour dépister des signes cliniques associés à l'IOP pour orienter vers de nouvelles causes. Les progrès des techniques de génétique vont permettre dans un avenir proche de tester plus rapidement les différents gènes candidats des IOPs et d'élucider de nouvelles étiologies.

Bibliographie

- [1] De Vos M, Devroey P, Fauser BCJM. Primary ovarian insufficiency. *Lancet* 2010;376: 911-21.
- [2] Ginsberg J. What determines the age at the menopause? *BMJ* 1991;302:1288-9.
- [3] Faddy MJ. Follicle dynamics during ovarian ageing. *Mol Cell Endocrinol* 2000;163:43-8.
- [4] Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 2009;360: 606-14.
- [5] Rebar RW, Connolly HV. Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril* 1990;53:804-10.
- [6] Bidet M, Bachelot A, Bissauge E, Golmard JL, Gricourt S, Dulon J *et al.* Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3864-72.
- [7] Welt CK. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:499-509.
- [8] Ferrarini E, Russo L, Fruzzetti F, Agretti P, De Marco G, Dimida A *et al.* Clinical characteristics and genetic analysis in women with premature ovarian insufficiency. *Maturitas* 2013;74:61-7.
- [9] Blumenfeld Z. Preservation of fertility and ovarian function and minimalization of chemotherapy associated gonadotoxicity and premature ovarian failure: the role of inhibin-A and -B as markers. *Mol Cell Endocrinol* 2002;187:93-105.
- [10] Thomas-Teinturier C, El Fayech C, Oberlin O, Pacquement H, Haddy N, Labbé M *et al.* Age at menopause and its influencing factors in a cohort of survivors of childhood cancer: earlier but rarely premature. *Human Reprod* 2013 Feb;28(2):488-95.
- [11] Coccia ME, Rizzello F, Mariani G, Bulletti C, Palagiano A, Scarselli G. Ovarian surgery for bilateral endometriomas influences age at menopause. *Hum Reprod* 2011;26:3000-7.
- [12] Jick H, Porter J. Relation between smoking and age of natural menopause. Report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program, Boston University Medical Center. *Lancet* 1977;1:1354-5.
- [13] Gannon AM, Stämpfli MR, Foster WG. Cigarette smoke exposure leads to follicle loss via an alternative ovarian cell death pathway in a mouse model. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol* 2012;125:274-84.
- [14] Hoover RN, Hyer M, Pfeiffer RM, Adam E, Bond B, Cheville AL *et al.* Adverse health outcomes in women exposed *in utero* to diethylstilbestrol. *N Engl J Med* 2011;365:1304-14.
- [15] Béranger R, Hoffmann P, Christin-Maitre S, Bonnetterre V. Occupational exposures to chemicals as a possible etiology in premature ovarian failure: a critical analysis of the literature. *Reprod Toxicol Elmsford N* 2012;33:269-79.
- [16] Gallicchio L, Miller S, Greene T, Zacur H, Flaws JA. Premature ovarian failure among hairdressers. *Hum Reprod* 2009;24:2636-41.
- [17] Portnoi MF, Aboura A, Tachdjian G, Bouchard P, Dewailly D, Bourcigaux N *et al.* Molecular cytogenetic studies of Xq critical regions in premature ovarian failure patients. *Hum Reprod* 2006;21:2329-34.
- [18] Baronchelli S, Villa N, Redaelli S, Lissoni S, Saccheri F, Panzeri E *et al.* Investigating the role of X chromosome breakpoints in premature ovarian failure. *Mol Cytogenet* 2012;5:32.
- [19] Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:1227-38.
- [20] Bricaire L, Laroche E, Bourcigaux N, Donadille B, Christin-Maitre S. Les insuffisances ovariennes prématurées. *Press Med* 2013 accepted.
- [21] Russell LM, Strike P, Browne CE, Jacobs PA. X chromosome loss and ageing. *Cytogenet Genome Res* 2007;116:181-5.
- [22] Garber K, Smith KT, Reines D, Warren ST. Transcription, translation and fragile X syndrome. *Curr Opin Genet Dev* 2006;16:270-5.
- [23] Sullivan AK, Marcus M, Epstein MP, Allen EG, Anido AE, Paquin JJ *et al.* Association of *FMR1* repeat size with ovarian dysfunction. *Hum Reprod* 2005;20:402-12.
- [24] Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. A pilot study of premature ovarian senescence: I. Correlation of triple CGG repeats on the *FMR1* gene to ovarian reserve parameters FSH and anti-Müllerian hormone. *Fertil Steril* 2009;91:1700-6.
- [25] Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. A pilot study of premature ovarian senescence: II.

- Different genotype and phenotype for genetic and autoimmune etiologies. *Fertil Steril* 2009;91:1707-11.
- [26] Themmen APN, Huhtaniemi IT. Mutations of gonadotropins and gonadotropin receptors: elucidating the physiology and pathophysiology of pituitary-gonadal function. *Endocr Rev* 2000;21:551-83.
- [27] Beysen D, De Paepe A, De Baere E. *FOXL2* mutations and genomic rearrangements in BPES. *Hum Mutat* 2009;30:158-69.
- [28] Verdin H, De Baere E. *FOXL2* impairment in human disease. *Horm Res Pædiatrics* 2012;77:2-11.
- [29] Pierce SB, Chisholm KM, Lynch ED, Lee MK, Walsh T, Opitz JM *et al.* Mutations in mitochondrial histidyl tRNA synthetase HARS2 cause ovarian dysgenesis and sensorineural hearing loss of Perrault syndrome. *Proc Natl AcadSci U S A* 2011;108:6543-8.
- [30] Pierce SB, Walsh T, Chisholm KM, Lee MK, Thornton AM, Fiumara A *et al.* Mutations in the DBP-deficiency protein HSD17B4 cause ovarian dysgenesis, hearing loss, and ataxia of Perrault Syndrome. *Am J Hum Genet* 2010;87:282-8.
- [31] Pierce SB, Gersak K, Michaelson-Cohen R, Walsh T, Lee MK, Malach D *et al.* Mutations in LARS2, encoding mitochondrial leucyl-tRNA synthetase, lead to premature ovarian failure and hearing loss in Perrault syndrome. *Am J Hum Genet* 2013;92:614-20.
- [32] Spencer JB, Badik JR, Ryan EL, Gleason TJ, Broadaway KA, Epstein MP *et al.* Modifiers of ovarian function in girls and women with classic galactosemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E1257-1265.
- [33] Lourenço D, Brauner R, Lin L, De Perdigo A, Weryha G, Muresan M *et al.* Mutations in NR5A1 associated with ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 2009;360:1200-10.
- [34] Chrzanowska KH, Gregorek H, Dembowska-Baginska B, Kalina MA, Digweed M. Nijmegen breakage syndrome (NBS). *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:13.
- [35] Reato G, Morlin L, Chen S, Furmaniak J, Smith BR, Masiero S *et al.* Premature ovarian failure in patients with autoimmune Addison's disease: clinical, genetic, and immunological evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1255-1261.
- [36] Bouilly J, Bachelot A, Broutin I, Touraine P, Binart N. Novel *NOBOX* loss-of-function mutations account for 6.2% of cases in a large primary ovarian insufficiency cohort. *Hum Mutat* 2011;32:1108-13.
- [37] Kasipillai T, Macarthur DG, Kirby A, Thomas B, Lambalk CB, Daly MJ *et al.* Mutations in eIF4ENIF1 Are Associated With Primary Ovarian Insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 Sep;98(9):E1534-9.
- [38] Bachelot A, Rouxel A, Massin N, Dulon J, Courtillot C, Matuchansky C *et al.* Phenotyping and genetic studies of 357 consecutive patients presenting with premature ovarian failure. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc* 2009;161:179-87.
- [39] Grynberg M, Peltoketo H, Christin-Maitre S, Poulain M, Bouchard P, Fanchin R. First birth achieved after in vitro maturation of oocytes from a woman endowed with multiple antral follicles unresponsive to follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 Aug 16. Epub ahead of print.
- [40] Schmidt PJ, Luff JA, Haq NA, Vanderhoof VH, Koziol DE, Calis KA *et al.* Depression in women with spontaneous 46, XX primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E278-287.